

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 juillet 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/057052 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61B 17/22, A61M 5/142, 3/02

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : GONON,
Bertrand [FR/FR]; 5, route Neuve, F-69360 Ternay (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00026

(74) Mandataire : METZ, Paul; Cabinet Metz Patni, B.P. 63,
F-67024 Strasbourg Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2003 (07.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/00129 7 janvier 2002 (07.01.2002) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

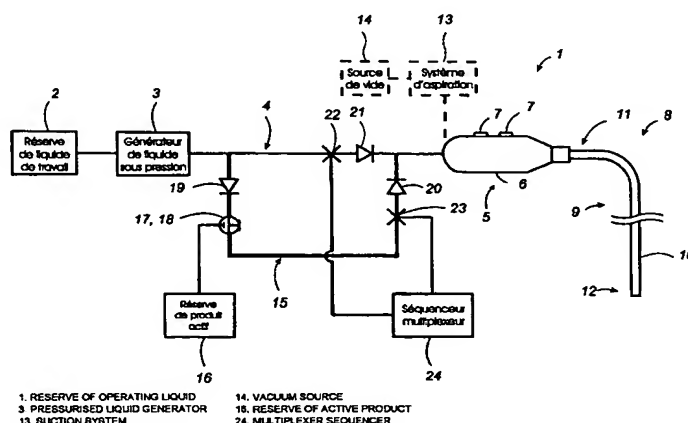
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SAPHIR
MEDICAL [FR/FR]; 5, chemin du Jubin, F-69570 Dard-
illy (FR).

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: APPARATUS FOR THE MICROSCOPICALLY-DOSED INJECTION OF AN ACTIVE PRODUCT BY MEANS OF
JETS OF PRESSURISED WORKING LIQUID AND THE METHOD OF GENERATING A SEQUENCE OF LIQUID JETS US-
ING SAID APPARATUS

(54) Titre : APPAREIL D'INJECTION MICRODOSÉE D'UN PRODUIT ACTIF PAR DES JETS DE LIQUIDE DE TRAVAIL
SOUS PRESSION ET PROCÉDÉ DE GÉNÉRATION D'UNE SÉQUENCE DE JETS LIQUIDES AU MOYEN DE CET APPA-
REIL.



(57) Abstract: The invention relates to an injection apparatus (1) which blasts pressurised working liquid against the tissue to be treated in order to hollow out an injection channel and which subsequently injects the active product into said channel. The inventive apparatus comprises a reserve of working liquid (2) which can be pressurised and which is connected to a handpiece (5) by means of a main branch (4) of the fluid system. An active end piece (8) is disposed at the end of said handpiece comprising outlet means for a pressurised jet of working liquid. Moreover, the invention comprises a secondary branch opening (15) which is parallel to the main branch and which is fluidically isolated from same. Said secondary branch is intended to contain the active product. According to the invention, a multiplexing means (24) is used independently to control the opening and closing of the isolation valves (22, 23) of each of the two branches of the system according to pre-determined parameters.

[Suite sur la page suivante]

500,990



WO 03/057052 A1



européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : L'appareil d'injection (1) envoie un tir de liquide de travail sous pression contre le tissu à traiter pour creuser un canal d'injection, puis injecte le produit actif dans ce canal. L'appareil comprend une réserve de liquide de travail (2) pouvant être mise sous pression, reliée par l'intermédiaire d'une branche principale (4) du circuit fluidique à une pièce à main (5) se terminant par une extrémité active (8) comportant des moyens de sortie d'un jet sous pression de liquide de travail. Il comporte en outre une branche secondaire de dérivation (15), parallèle à la branche principale et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir le produit actif. Un moyen de multiplexage (24) permet de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture de vannes d'isolement (22, 23) de chacune des deux branches du circuit selon des paramètres prédéterminés.

APPAREIL D'INJECTION MICRODOSEE D'UN PRODUIT ACTIF ET PROCEDE

5

La présente invention concerne un appareil chirurgical, médical ou de diagnostic à jets de liquide sous pression permettant de réaliser une ou plusieurs injections microdosées d'un produit actif ou de traitement. Elle concerne également un procédé d'injection utilisant cet appareil.

Plus généralement, elle concerne aussi un procédé de génération par un appareil d'une séquence de jets liquides comprenant au moins une impulsion de liquide de travail sous pression suivie d'une impulsion microdosée de produit actif.

Dans le cadre d'un traitement médical, au cours d'une intervention chirurgicale ou d'une action de diagnostic, il est souvent avantageux d'administrer un produit actif, par exemple un médicament, un produit utile à l'intervention chirurgicale ou un agent de diagnostic, directement au contact de la zone malade ou à traiter qui se situe la plupart du temps à l'intérieur du corps humain, dans un organe ou dans le tissu de celui-ci.

De façon classique, on utilise pour cela un cathéter d'injection, que l'on introduit et que l'on pousse le long d'un vaisseau à l'intérieur du corps du patient jusqu'à ce que son extrémité distale, présentant un ou plusieurs orifices ou éventuellement prolongée par une aiguille d'injection, se trouve le plus près possible de la zone à traiter. Puis on injecte le produit actif sous pression sur la zone à traiter à travers l'(es) orifice(s) ou l'aiguille de l'extrémité du cathéter d'injection.

Actuellement, on assiste au développement

croissant de thérapies géniques et cellulaires nécessitant l'utilisation de produits actifs spécifiques, tels que par exemple des cellules, des gènes, des plasmides ou des protéines, dont
5 l'injection est délicate et pose de nouveaux problèmes.

En effet, ces produits, souvent à base de cellules vivantes, sont particulièrement fragiles. Ils sont par exemple sensibles aux chocs, aux pressions
10 trop élevées, aux conduits de diamètre réduit.

Ils doivent de plus être injectés en très petites quantités tout en respectant une dilution et un dosage précis.

En outre, leur diffusion est difficile.
15 Lorsqu'ils sont injectés au moyen d'un dispositif classique de type seringue ou cathéter d'injection à aiguille, au lieu de se diffuser progressivement ces produits ont tendance à rester dans une sphère localisée au niveau du point d'injection. L'efficacité
20 du traitement s'en trouve fortement réduite et le nombre des points d'injection doit être multiplié.

Le but de l'invention est de fournir un appareil et un procédé permettant d'améliorer l'injection notamment de ce type de produits.

25 On connaît par ailleurs des dispositifs sans aiguille permettant d'injecter un produit de traitement sous pression. Avec ce type de dispositif, on ne réalise plus de perforation mécanique du tissu préalable à l'injection. La pénétration dans le tissu
30 s'effectue grâce à la force de pression du liquide qui après avoir été éjecté vient frapper le tissu avec une force suffisante pour le perforer et former un canal d'injection, puis diffuse dans le tissu à partir de ce canal.

35 Grâce à la pression avec laquelle il est injecté, le liquide de traitement pénètre beaucoup

plus profondément qu'avec un dispositif d'injection classique à aiguille et sa diffusion est plus étendue.

5 Ces dispositifs peuvent être équipés d'un cathéter qui permet de réaliser l'injection à l'intérieur du corps du patient, directement au contact de l'organe ou du tissu à traiter.

10 Cependant, si ces dispositifs d'injection sous pression présentent de nombreux avantages par rapport aux dispositifs classiques, ils ne sont pas adaptés à l'injection des produits actifs utilisés dans le cadre de thérapies géniques ou cellulaires. En effet, ces produits, contenant souvent des virus ou des cellules vivantes, sont très fragiles. Lorsqu'ils sont éjectés sous pression par ce type de dispositifs, 15 ils se détériorent par la violence du choc contre le tissu traité qui provoque généralement la mort des cellules vivantes et anéantit tout le potentiel d'activité du produit.

20 Le but de l'invention est d'enseigner un appareil d'injection sous pression, présentant tous les avantages de ce type de dispositifs, mais permettant d'injecter de façon microdosée un produit actif fragile tel que par exemple un produit transgénique, sans aucune détérioration.

25 Le principe inventif consiste à dissocier la phase de réalisation d'un canal d'injection, néfaste pour les substances fragiles, de celle de l'injection du produit actif.

30 Le dispositif selon l'invention permet de réaliser un tir d'un liquide de travail sous pression contre le tissu à traiter de manière à creuser un canal d'injection, puis d'injecter le produit actif dans ce canal.

35 Ces deux opérations se font successivement mais dans un temps court et avec un même appareil. Le chirurgien peut effectuer successivement plusieurs

tirs et donc plusieurs injections de produit actif, dans un même canal d'injection ou à plusieurs endroits du tissu à traiter, les paramètres de chaque tir du processus d'injection étant préalablement choisis et programmés par le chirurgien de manière à optimiser l'injection en fonction de chaque cas individuel.

Le produit actif, n'étant pas utilisé pour creuser le conduit, ne subit pas de choc violent et est parfaitement préservé. Il peut cependant être envoyé sous pression et en profondeur dans le tissu visé. Sa diffusion est donc grandement améliorée par rapport à un dispositif classique d'injection.

Par la demande de brevet WO 00/56232 au nom de SAPHIR MEDICAL PRODUCTS GMBH, on connaît un appareil de dissection par liquide sous pression permettant également d'injecter un liquide de traitement par projection sous pression.

Ce dispositif prévoit soit de directement mélanger le produit de traitement dans la réserve de liquide de travail, soit de disposer d'une réserve de liquide de travail et d'une réserve indépendante de produit de traitement, les deux étant mises sous pression par un générateur de pression.

Dans le premier cas, le produit actif se trouve dilué dans le liquide de travail et est utilisé en même temps que celui-ci. Un tel cas de figure ne peut convenir pour les produits fragiles visés par l'invention. En effet, ils seraient alors détruits en creusant le canal d'injection.

En outre, le liquide de travail, le plus souvent du sérum physiologique, est généralement conditionné dans des poches souples en matière plastique de grande contenance, classiquement d'un litre. Le produit actif, cher et difficile à fabriquer, se trouve généralement sous forme de petites quantités et serait très fortement dilué dans

la réserve de liquide de travail, ce qui conduirait à une concentration sous la forme injectée incompatible avec les applications recherchées.

5 Dans le second cas de figure, une réserve de produit de traitement est mise sous pression par le générateur de liquide sous pression. Le chirurgien déclenche le tir du produit actif au moyen d'un organe de commutation ou de mélange non décrit.

10 La demande WO 00/56232 envisage également d'une manière générale la réalisation de combinaisons d'impulsions de liquide de travail et de produit de traitement au sein d'un train discontinu d'impulsions constitutives d'un jet pulsé, à l'aide d'un moyen de multiplexage non décrit.

15 Ces différentes variantes sont envisagées d'une façon très générale, sans qu'une réalisation précise ne soit décrite et restent donc sur un plan purement théorique.

20 L'invention permet d'apporter une réalisation concrète de ce principe général en enseignant un dispositif de dérivation jouant le rôle de cet organe de mélange, de commutation ou de multiplexage.

25 L'appareil d'injection selon l'invention comprend, comme l'appareil décrit dans cette demande antérieure, une réserve de liquide de travail pouvant être mis sous pression par un générateur de liquide sous pression, une pièce à main se terminant par une extrémité active comportant des moyens de sortie d'un
30 jet sous pression, continu ou pulsé, de liquide de travail et d'un jet de produit actif.

Selon l'invention, l'appareil comporte en outre :

35 - une branche principale de circuit fluidique, reliant la réserve de liquide de travail à la pièce à main, et dans laquelle l'écoulement est commandé par

l'état d'une première vanne ;

- une branche secondaire de dérivation, parallèle à la branche principale et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir le produit actif, et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état d'une deuxième vanne ; et
- un moyen de multiplexage permettant de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes de chacune des deux branches du circuit selon des paramètres prédéterminés.

Ces paramètres sont quelconques et sont préalablement choisis et enregistrés par le chirurgien en fonction du cas particulier à traiter.

En faisant varier les paramètres d'ouverture des deux vannes des deux branches du circuit, le chirurgien peut obtenir avec l'appareil selon l'invention de très nombreuses possibilités d'injection.

L'invention enseigne ainsi par exemple un procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen d'un appareil similaire dans lequel on ouvre simultanément les deux vannes des deux branches du circuit afin de réaliser ce mélange dans l'extrémité active de l'appareil et de générer un jet constitué d'un mélange de produit actif et de liquide de travail dont les proportions sont précisément fixées par un réglage du temps d'ouverture de chacune des vannes.

L'invention enseigne également un procédé d'injection utilisant cet appareil dans lequel on creuse un canal d'injection par le tir d'un jet de liquide de travail sous pression, puis dans une phase ultérieure, on injecte le produit actif dans ce canal d'injection.

Le canal d'injection étant creusé dans un premier temps par le tir du jet de liquide de travail sous pression, le produit actif injecté dans un second

temps est parfaitement préservé.

Plus généralement, elle enseigne un procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen d'un appareil comprenant une réserve de liquide de travail mis sous pression par un générateur de liquide sous pression, une pièce à main se terminant par une extrémité active qui comporte des moyens de sortie d'un jet sous pression de liquide de travail et d'un jet d'un produit actif, une branche principale de circuit fluidique, reliant la réserve de liquide de travail à la pièce à main, dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement, une branche secondaire de dérivation, parallèle à la branche principale et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir un produit actif et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement, et un moyen de multiplexage permettant de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes d'isolement selon des paramètres prédéterminés. Ce procédé se caractérise en ce que l'on génère une séquence comprenant au moins une impulsion de liquide de travail sous pression, suivie d'une impulsion microdosée de produit actif.

Selon ce procédé, on ouvre d'abord la vanne de la branche principale du circuit afin de générer une impulsion formée d'une quantité appropriée de liquide de travail sous pression, puis dans une étape suivante on ouvre la vanne de la branche de dérivation afin de générer une impulsion formée de la quantité souhaitée de produit actif.

Là encore, les quantités de liquide formant les impulsions de liquide de travail et de produit actif peuvent être précisément établies en fixant les temps d'ouverture de chacune des vannes.

L'impulsion de produit actif peut

éventuellement être suivie d'une nouvelle impulsion de liquide de travail sous pression. Cette nouvelle impulsion peut par exemple servir à pousser le produit actif plus profondément au cœur du tissu à traiter.

5 L'impulsion de produit actif peut aussi être générée sous haute pression, c'est-à-dire avec une pression correspondant sensiblement à celle du liquide de travail.

10 Cependant, certains produits particulièrement fragiles ne supportent pas d'être soumis à une telle pression. De manière particulièrement avantageuse, l'impulsion de produit actif peut également être générée à une pression inférieure à celle du liquide de travail et de
15 préférence à basse pression.

De part leur conception inventive, l'appareil et le procédé selon l'invention permettent d'utiliser facilement de très petites quantités de produit actif et de réaliser de microdosages de celui-ci.
20

L'appareil et le procédé selon l'invention sont donc particulièrement bien adaptés à l'injection de produits actifs transgéniques. Ils peuvent cependant être utilisés dans toutes sortes d'autres
25 applications chirurgicales, médicales, thérapeutiques ou de diagnostic, ainsi que dans des applications concernant des domaines techniques différents.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui va suivre, description faite
30 en référence aux dessins annexés, dans lesquels :

- . la figure 1 est une vue générale schématique de l'appareil d'injection selon l'invention ;
- . la figure 2 est une vue schématique d'une partie
35 de l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la

branche de dérivation du circuit hydraulique ;

5 . la figure 3 est une vue schématique similaire à celle de la figure 2, représentant la partie de l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit, avec un conduit de faible diamètre ;

10 . la figure 4 est une vue d'une autre variante de la partie de l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit, ne comportant pas de robinet d'introduction du produit actif mais dans laquelle la tubulure de dérivation sert de réserve dosée de produit actif ;

15 . la figure 5 est un graphique représentant la nature et la quantité de liquide délivré par l'appareil au cours du temps, lors d'un exemple particulier de son application à deux injections successives microdosées de produit actif.

20 . les figures 6 à 12 sont des vues schématiques d'une partie de l'appareil d'injection selon l'invention, correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit et au cathéter, dans diverses configurations correspondant à différents moments, référencés de VI à XII sur le graphique de la figure 5, au cours de l'exemple d'application représenté sur la figure 5.

30 Le dispositif d'injection selon la présente invention va maintenant être décrit de façon détaillée en référence aux figures 1 à 12. Les éléments équivalents représentés sur les différentes figures porteront les mêmes références numériques.

35 Sur la figure 1, on a représenté schématiquement un appareil d'injection 1 selon l'invention capable d'envoyer un ou plusieurs jets de

liquide de travail stérile sous pression et d'injecter une ou plusieurs quantités microdosées de produit actif.

5 Cet appareil comporte une réserve 2 de liquide de travail, par exemple une poche souple en matière plastique contenant le liquide de travail, reliée à un générateur 3 de liquide sous pression.

10 Selon un mode préférentiel de réalisation, le générateur 3 de liquide sous pression est une enceinte dans laquelle on enferme la réserve 2 de liquide de travail et que l'on remplit par un gaz neutre sous pression afin de comprimer la poche et de mettre le liquide sous pression.

15 La pression du jet de liquide généré peut être réglable afin de l'adapter aux besoins. La pression à l'intérieur de l'enceinte est de préférence comprise entre 0,3 et 200 bars et préférentiellement entre 0,3 et 100 bars.

20 L'enceinte peut également être chauffée de façon thermostatée à une température voisine ou légèrement supérieure à 37°C afin que le liquide de travail atteignant le site de l'intervention soit approximativement à la même température que le corps du patient.

25 Le liquide de travail utilisé est de préférence du sérum physiologique stérile utilisé à une pression adaptée fonction de l'application. Une valeur adaptée de haute pression du liquide de travail citée ici uniquement à titre d'exemple est d'environ 30 20 bars.

35 D'autres liquides stériles peuvent évidemment être utilisés en tant que fluide stérile de travail comme par exemple une solution saline, une solution de glucose, de Ringer-lactate, d'hydroxy-éthyl-amidon ou un mélange de ces solutions.

Le liquide de travail stérile est amené, par

l'intermédiaire d'une tubulure formant la branche principale 4 du circuit hydraulique, à une pièce à main 5 qui permet à l'utilisateur de commander le déclenchement du jet de liquide de travail et/ou de produit actif et de le diriger.

La pièce à main 5 comporte un corps 6 ergonomique, permettant une préhension et un maniement aisés et pouvant présenter des organes de commande tels que par exemple des boutons-poussoirs 7.

La pièce à main 5 est prolongée par une extrémité active 8. Il s'agit dans cette variante d'un cathéter 9. Il se présente de façon classique sous la forme d'un conduit souple 10 dans et le long duquel transite le liquide de travail stérile sous pression ainsi que le produit actif ou de traitement.

Le cathéter 9 comprend une extrémité proximale 11 manipulée par le chirurgien et une extrémité distale 12 introduite à l'intérieur du corps du patient.

L'extrémité distale 12 du cathéter présente un ou plusieurs orifices par lequel ou lesquels le liquide de travail et le produit actif sont éjectés.

Le cathéter 9 peut comporter des moyens de navigation et d'orientation connus qui, ne faisant pas partie de l'invention, n'ont pas été représentés sur les figures. Son extrémité distale 12 est articulée et peut comporter en outre un système de repérage afin de pouvoir se positionner à l'endroit approprié et selon une inclinaison préférentielle, l'ensemble étant commandé à partir de la pièce à main 5.

Le cathéter 9 peut également comporter un système d'ancrage afin d'assurer une immobilisation de l'extrémité distale active lors des tirs de liquide, améliorant ainsi la précision des interventions. Il peut s'agir d'un quelconque moyen d'ancrage mécanique ou d'un moyen utilisant une aspiration.

Dans ce cas, l'appareil d'injection 1 comporte un système d'aspiration 13 relié à une source de vide 14, par exemple une pompe à vide ou le circuit général de vide de l'hôpital. Ces moyens facultatifs
5 ont été représentés en traits interrompus sur la figure 1.

On peut alors imaginer une variante de cathéter 9 qui comporte un conduit d'aspiration entourant le conduit 10 de manière concentrique et
10 s'évasant au niveau de l'extrémité distale 12 du cathéter pour former une jupe.

Ainsi, après avoir positionné l'extrémité distale 12 du cathéter près d'une zone de tissu ou de paroi d'un organe à traiter, le chirurgien peut
15 plaquer l'extrémité distale contre cette zone en déclenchant l'aspiration au niveau de la jupe qui se comporte alors comme une ventouse.

Avantageusement, la jupe isole physiquement le site d'injection de la circulation sanguine et du
20 reste du corps du patient.

En effet, le produit actif, utile et bénéfique sur la zone ciblée, peut être néfaste, voire toxique s'il est appliqué à d'autres organes du patient non concernés par le traitement. C'est
25 notamment souvent le cas dans les thérapies géniques, au cours desquelles on peut par exemple administrer à l'organe cible des gènes, des cellules, des acides nucléiques ou des protéines génétiquement modifiés, appliqués de façon isolée ou au moyen d'un vecteur par
30 exemple un virus.

Il est ainsi très important que le produit administré, développé pour une application spécifique, reste localisé sur le site de son injection et ne soit pas emporté hors du site de traitement par le flux de
35 la circulation sanguine afin d'éviter qu'il aboutisse malencontreusement à d'autres organes non visés.

Avec l'appareil selon l'invention, le produit actif est injecté en profondeur au cœur du tissu à traiter, ce qui diminue fortement la probabilité pour celui-ci de ressortir du canal d'injection et d'aboutir à un organe non concerné par le traitement.

Si l'extrémité distale 12 du cathéter est pourvue d'une jupe d'aspiration, le site d'injection est complètement isolé de la circulation sanguine du patient, jusqu'à ce qu'une diffusion complète du produit actif dans le tissu concerné ait eu lieu. Les risques de dispersion accidentelle sont ainsi encore diminués.

Pour limiter encore les risques, ces principes actifs sont souvent formulés sous la forme d'un liquide particulièrement visqueux afin d'éviter que celui-ci ne s'écoule hors du canal d'injection. Avantageusement, l'appareil selon l'invention est parfaitement adapté pour l'injection de produits quelle que soit leur viscosité.

Selon une variante préférentielle non représentée, le cathéter 9 peut comporter à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, de préférence du type aiguille rétractable, mobile entre une position sortie de travail et une position rentrée de sécurité à l'intérieur du cathéter, permettant de réaliser un travail de piqûre initiant le creusement du canal d'injection par une perforation mécanique.

Selon une originalité brevetée par ailleurs, la sortie de l'outil d'extrémité peut être provoquée automatiquement par la pression du liquide s'échappant du cathéter, l'outil d'extrémité étant automatiquement rétracté à l'intérieur du cathéter en l'absence de liquide ou si la pression de celui-ci est inférieure à une valeur de seuil.

L'appareil d'injection 1 comporte également une branche secondaire de dérivation 15 destinée à contenir le produit actif à injecter.

5 Cette tubulure secondaire 15 est de préférence reliée à une réserve de produit actif ou de traitement 16 par un moyen de mise en communication 17.

10 La réserve de produit actif 16 peut être de nature quelconque. Il s'agit par exemple d'un système autopercutable d'une dose précise de produit actif. Il peut également s'agir d'une simple seringue dans laquelle le chirurgien a placé le produit actif et qu'il utilise pour introduire le produit actif dans l'appareil d'injection par l'intermédiaire du moyen de
15 mise en communication 17.

Le moyen de mise en communication 17 peut par exemple être une vanne de charge 18 à trois voies telle que représentée sur les figures. Afin d'éviter les erreurs de manipulation, la vanne de charge 18 est
20 de préférence une vanne à deux voies.

Par une simple ouverture de la vanne 18, le chirurgien peut dans un premier temps mettre la réserve de produit actif 16 en communication avec la branche secondaire 15 de l'appareil afin de charger
25 celle-ci en produit actif. La vanne de charge est alors placée dans la configuration représentée sur la figure 3. Le chirurgien peut ainsi par exemple remplir la tubulure secondaire 15 avec le contenu d'une seringue.

30 Puis dans un deuxième temps, il peut mettre la branche secondaire de dérivation 15 en communication avec la branche principale 4, l'appareil étant alors prêt pour l'injection. Le robinet se trouve dans la configuration des figures 1 et 2.

35 L'homme du métier pourra sans difficulté imaginer une variante de l'appareil selon l'invention

dans laquelle ces étapes seraient automatisées.

La branche secondaire de dérivation 15 est isolée de la branche principale 4 du circuit fluidique par deux clapets anti-retours 19 et 20 positionnés aux
5 deux extrémités de la tubulure de dérivation, respectivement à l'entrée et à la sortie de celle-ci.

Un clapet anti-retour 21 est de préférence disposé à la sortie de la tubulure principale 4 de manière à éviter tout retour de liquide de travail ou
10 de produit actif pouvant entraîner une contamination vers l'amont du circuit fluidique.

La circulation fluidique dans chacune des branches du circuit dépend de l'état ouvert ou fermé de deux vannes d'isolement 22 et 23 équipant
15 respectivement la branche principale et la branche secondaire du circuit.

Selon un mode de réalisation préférentiel, l'une au moins de ces vannes d'isolement 22 ou 23, et de préférence les deux, comprend ou comprennent
20 chacune, un galet à profil de came qui en position fermée écrase la tubulure par l'extérieur.

Pour des raisons techniques liées à la nature des conduits, les deux vannes d'isolement 22 et 23 sont montées à proximité immédiate des clapets
25 anti-retour 20 et 21. Si les possibilités techniques ou technologiques le permettent, les clapets anti-retour 20 et 21 sont ou seront intégrés aux vannes d'isolement 22 et 23 ou inversement.

Selon un mode de réalisation avantageux, ces deux vannes sont commandées, de préférence
30 électroniquement, par un moyen de multiplexage 24. Selon une caractéristique essentielle de l'invention, ces deux vannes d'isolement 22 et 23 sont actionnées indépendamment l'une de l'autre.

35 Le multiplexeur 24 commande l'ouverture et la fermeture des vannes d'isolement 22 et 23 en

fonction de paramètres de temps et de durée, préalablement enregistrés par le chirurgien et pouvant être quelconques, afin de réaliser une séquence d'injection optimale pour le cas particulier à
5 traiter.

On peut envisager de modifier les temps d'ouverture des vannes d'isolement 22 et 23 en fonction de la viscosité des liquides dont le passage est commandé.

10 Lorsque la vanne d'isolement 22 est ouverte et la vanne d'isolement 23 fermée, un jet de liquide de travail sous pression est éjecté de l'extrémité distale 12 du cathéter 9.

15 Ce tir de liquide de travail sous pression peut par exemple permettre de creuser un canal d'injection. Il peut également être utilisé pour toute autre application de découpe ou de dissection appropriée, préalable ou postérieure à l'injection.

20 Pour une meilleure efficacité, le tir de liquide de travail sous pression peut être réalisé pulsé selon une pratique connue dans ce domaine.

Lorsque la vanne d'isolement 22 est fermée et la vanne d'isolement 23 ouverte, le liquide de travail sous pression circule dans la branche de dérivation 15 et vient pousser le produit actif
25 présent dans la branche secondaire. De cette façon, le produit actif se trouve propulsé par le liquide de travail sous pression jusqu'à l'extrémité distale du cathéter et est injecté dans le conduit d'injection
30 précédemment creusé.

Si les deux vannes d'isolement sont ouvertes simultanément, un mélange se forme au niveau de la réunion des deux branches du circuit et un produit actif dilué est éjecté en sortie du cathéter.

35 Comme évoqué dans la partie introductive de la présente demande, le chirurgien peut obtenir de

très nombreuses possibilités d'injection en faisant varier les paramètres d'ouverture et de fermeture des vannes d'isolement 22 et 23.

5 L'appareil d'injection selon l'invention permet d'assurer la parfaite stérilité requise pour les interventions de type chirurgical. En effet, tous les éléments du circuit fluide, susceptibles d'être contaminés, sont des éléments stériles jetables et à usage unique : de la poche stérile contenant le
10 liquide de travail, à la réserve de produit actif, aux différentes tubulures, clapets, vannes, raccords et autres éléments hydrauliques, jusqu'à la pièce à main et le cathéter.

15 Sur la figure 1, tous les éléments jetables de l'appareil d'injection destinés à un usage unique ont été représentés en gris. Les éléments destinés à être gardés ont eux été représentés en noir.

La figure 4 représente de façon plus détaillée un autre mode de réalisation de l'invention.
20 Selon cette variante, les branches principales 4 et secondaire 15 du circuit sont disposées en parallèle et reliées à leurs extrémités par les bifurcations 25 et 26.

La branche principale 4 se décompose
25 respectivement, à partir de la bifurcation 25 et dans le sens de l'écoulement du fluide, en une tubulure 27 pouvant être écrasée, préférentiellement à son extrémité, par la came de la vanne d'isolement 22, un clapet anti-retour 21 et une tubulure 28 aboutissant à
30 la bifurcation 26.

La branche secondaire 15 se décompose respectivement, à partir de la bifurcation 25 et dans le sens de l'écoulement du fluide, en une tubulure 29, un clapet anti-retour 19, une tubulure 30 pouvant être
35 écrasée, préférentiellement à son extrémité, par la came de la vanne d'isolement 23, un clapet anti-retour

20 et une tubulure 31 aboutissant à la bifurcation 26.

Après la bifurcation 26, une tubulure 32 commune aux deux branches va alimenter la pièce à main 5.

5 Selon la variante de la figure 4, l'appareil d'injection peut ne pas comporter de vanne de charge en liquide actif. Dans ce mode de réalisation, la tubulure 30 joue directement le rôle de la réserve de produit actif 16. La portion de tubulure 30 sert de
10 réserve calibrée pour une dose précise de produit actif.

Elle peut être de longueur et de diamètre variables selon le volume de produit actif à injecter. Un tel système permet avantageusement d'injecter de
15 très faibles quantités de produit actif. On peut ainsi, en utilisant une tubulure 30 de longueur adaptée, obtenir par exemple une réserve dosée de 1 ou 2 ml de produit actif.

Une telle caractéristique répond
20 parfaitement bien aux préoccupations rencontrées dans le cadre des thérapies géniques ou cellulaires au cours desquelles on dispose généralement de très petits volumes de produit actif à injecter. Du fait de ces petits volumes, l'utilisation des systèmes
25 classiques d'injection devient problématique et les contenants usuels tels que les poches souples en matière plastique se révèlent inadaptés.

L'appareil selon l'invention permet de
réaliser de façon simple et efficace des injections de
30 micro-quantités de produit actif selon un dosage précis.

Cependant, lorsque le produit actif contient des cellules vivantes, il est important d'utiliser des tubulures présentant un diamètre suffisant. En effet,
35 avec des conduits de diamètres trop restreints on provoque la mort des cellules rendant l'injection

complètement sans effet.

Selon un mode de réalisation préférentiel, un diamètre intérieur approprié pour les tubulures est par exemple voisin de 1,5 mm.

5 Pour diminuer le volume de la réserve de produit actif tout en assurant une bonne conservation de celui-ci, il est alors possible de diminuer la longueur de la tubulure calibrée 30.

10 Les tubulures, clapets anti-retours, vannes et autres éléments du circuit fluidique sont réalisés avec des matériaux résistants à la haute pression. On peut ainsi par exemple utiliser des tubulures haute pression en polyamide tressé.

15 Certains produits actifs sont en outre sensibles à la haute pression et ne peuvent être injectés sous une pression identique à celle du liquide de travail sans risquer une détérioration nuisant à leur efficacité.

20 Dans ce cas et selon une variante de l'appareil selon l'invention représentée à la figure 3, la branche secondaire de dérivation 15 peut comporter une portion de tubulure 33 de diamètre intérieur réduit, servant à réduire fortement la pression du liquide qui la traverse.

25 Cette portion de tubulure 33 de diamètre intérieur réduit remplace de préférence, la portion de tubulure 29, située à l'entrée de la branche secondaire de dérivation 15 avant le clapet anti-retour 19.

30 Lorsque la vanne d'isolement 23 est ouverte, le liquide de travail sous pression, en provenance de la réserve 2 et du générateur de liquide sous pression 3, entre dans la portion de tubulure ou restriction 33 présentant un diamètre fortement réduit. Cet
35 étranglement provoque une diminution notable de sa pression avant son arrivée au contact du produit actif

présent dans la tubulure 30 de la branche de dérivation.

Le produit actif peut ainsi être éjecté avec une pression nettement inférieure à celle du liquide de travail, ce qui préserve avantageusement les substances les plus fragiles.

Cette diminution de pression peut être modulée en jouant sur le diamètre et la longueur de la restriction 33.

Selon une variante préférentielle, la tubulure ou restriction 33 présente par exemple un diamètre interne voisin de 0,3 mm.

Le liquide de travail étant le seul à traverser la portion de tubulure 33, il est possible de fortement réduire son diamètre sans risquer de détériorer les cellules vivantes du produit actif.

Ainsi et selon une caractéristique essentielle de l'invention, l'appareil d'injection permet avantageusement de réaliser un canal d'injection sous haute pression puis d'injecter un produit actif à basse pression.

Par ailleurs, l'utilisation d'une portion de tubulure à diamètre réduit ou restriction 33 peut également permettre d'injecter des micro-quantités de produit actif.

En effet, pour des raisons techniques le temps d'ouverture de la vanne d'isolement 23 ne peut être diminué en deçà d'une durée minimale limite imposée par les caractéristiques de l'appareil. Cette durée minimale d'ouverture provoque l'injection d'une quantité minimale de produit actif qui ne peut être réduite pour une même pression d'injection.

En diminuant la pression d'injection au moyen de la restriction 33, il est possible de réduire la quantité de produit actif injectée pour un même temps d'ouverture de la vanne d'isolement 23.

L'appareil selon l'invention permet ainsi avantageusement de réaliser des injections de micro-quantités de produit actif.

Le fonctionnement de l'appareil selon l'invention sera mieux compris par la description d'un exemple précis de fonctionnement correspondant aux figures 5 à 12. Il doit cependant être bien compris qu'il ne s'agit que d'un cas particulier d'utilisation de l'appareil selon l'invention, ayant pour but d'illustrer l'une des nombreuses possibilités d'application offertes par cet appareil d'injection et non de limiter la protection d'une quelconque façon.

Selon cet exemple, on veut réaliser une injection constituée de deux tirs successifs de 160 μ l de produit actif, chacun de ces tirs étant précédé d'un tir de 140 μ l de liquide de travail sous pression afin de creuser le canal d'injection.

On dispose d'une réserve de produit actif de par exemple 500 μ l.

L'appareil d'injection utilisé comporte un cathéter renfermant un volume de 600 μ l et une tubulure de dérivation calibrée de 500 μ l.

Sur les différentes figures, le liquide de travail a été symbolisé par des hachures de couleur noire et le produit actif par des hachures inversées de couleur grise.

Dans un premier temps, le chirurgien commence par purger l'appareil d'injection afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail. Pour cela, il ouvre les vannes d'isolement 22 et 23 et déclenche l'écoulement du liquide de travail.

La vanne de charge 18 doit être placée dans la configuration des figures 1 et 2, mettant en communication la branche secondaire 15 avec la branche principale 4.

Le liquide de travail remplit peu à peu la branche principale 4, la branche de dérivation 15 et le cathéter 9. Au temps t_1 , du liquide de travail commence à sortir à l'extrémité distale du cathéter.

5 Au temps t_2 , le chirurgien ferme les vannes d'isolement 22 et 23. L'écoulement de liquide de travail à la sortie du cathéter s'arrête. L'ensemble du circuit hydraulique interne de l'appareil d'injection est rempli de liquide de travail.
10 L'appareil se trouve alors dans la configuration représentée sur la figure 6.

Le chirurgien réalise alors le chargement de l'appareil en produit actif. Pour cela, il ouvre la vanne de charge 18, comme sur la figure 3, de manière
15 à mettre en communication la conduite de dérivation 15 avec la réserve de produit actif 16. Il peut s'agir par exemple d'une seringue remplie de produit actif qu'il place à l'entrée de la vanne 18.

Au temps t_3 , il ouvre la vanne 23 et
20 commence à remplir la conduite 15 avec le produit actif. Celui-ci chasse le liquide de travail initialement présent. Une quantité de liquide de travail équivalente à la quantité de produit actif introduite s'écoule hors du cathéter. Dans l'exemple
25 illustré, cette quantité est de 500 μ l.

Au temps t_4 , l'introduction de produit actif est terminée. Le chirurgien ferme la vanne d'isolement 23 et replace la vanne de charge 18 dans la position représentée sur la figure 2 afin de remettre les deux
30 branches du circuit en communication. L'appareil se trouve alors dans la configuration représentée sur la figure 7.

On prépare ensuite alors les tirs en disposant successivement les paquets de fluide selon
35 un ordre et des quantités appropriés et en les plaçant en position de tir à l'extrémité du cathéter juste

avant l'orifice de sortie.

Pour ce faire, la vanne d'isolement 23 est ouverte au temps t_5 , pendant une durée correspondant à un écoulement à travers cette vanne de $160 \mu\text{l}$ de produit actif poussé par l'entrée de $160 \mu\text{l}$ de liquide de travail sous pression dans la branche de dérivation 15.

Une quantité correspondante de liquide de travail s'échappe en sortie du cathéter 9.

L'appareil se trouve alors dans la configuration de la figure 8.

Au temps t_6 , la vanne d'isolement 23 est refermée et la vanne d'isolement 22 est ouverte jusqu'au temps t_7 . Cette durée d'ouverture correspond à l'écoulement de $140 \mu\text{l}$ de liquide de travail sous pression à travers la vanne 22. $140 \mu\text{l}$ de liquide de travail sont expulsés simultanément hors du cathéter. L'appareil est alors dans la situation de la figure 9.

Au temps t_7 , la vanne d'isolement 22 est refermée et la vanne d'isolement 23 est ouverte jusqu'au temps t_8 . Cette durée d'ouverture correspond à l'écoulement de $160 \mu\text{l}$ de produit actif à travers la vanne 23, poussé par le liquide de travail sous pression. $160 \mu\text{l}$ de liquide de travail sont expulsés simultanément hors du cathéter.

Au temps t_8 , les deux vannes d'isolement sont refermées de manière à stopper l'écoulement. L'appareil est alors dans la situation de la figure 10. Il est prêt à réaliser les injections.

Le chirurgien place l'extrémité distale active du cathéter, en position de tir, au contact de la zone de paroi de l'organe ou du tissu à traiter.

Au temps t_9 , il déclenche le premier tir. La vanne d'isolement 22 est ouverte de t_9 à t_{10} , ce qui correspond à la durée d'éjection du premier tir à l'extrémité distale du cathéter. Ce tir est composé

d'une première impulsion de 140 μ l de liquide de travail sous pression servant à creuser le canal d'injection, suivie d'une deuxième impulsion de 160 μ l de produit actif injecté dans un deuxième temps dans ce canal.

5 Au temps t_{10} , les deux vannes sont fermées. L'appareil est alors dans la situation de la figure 11. Le chirurgien peut déplacer l'extrémité active du cathéter jusqu'à une deuxième position de tir.

10 Au temps t_{11} , il déclenche le second tir. La vanne 22 est ouverte de t_{11} à t_{12} , correspondant à la durée nécessaire à l'éjection du second tir à l'extrémité distale du cathéter. Ce tir est, comme le précédent, composé d'une première impulsion de 140 μ l
15 de liquide de travail sous pression servant à creuser le canal d'injection, suivie d'une deuxième impulsion de 160 μ l de produit actif injecté dans un deuxième temps dans ce canal.

20 Au temps t_{12} , les deux vannes sont refermées. L'appareil est alors dans la configuration finale de la figure 12.

25 Les deux tirs peuvent éventuellement être réalisés successivement au même endroit. Dans ce cas, l'intervalle de temps t_{10} - t_{11} pendant lequel les deux vannes d'isolement sont fermées devient superflu et peut être supprimé, les deux tirs se succédant alors sans interruption.

30 Selon une particularité du procédé, on modifie les temps d'ouverture des vannes d'isolement 22 et 23 en fonction de la viscosité des liquides utilisés.

35 En résumé, le procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'invention peut comprendre les étapes suivantes :

- purge de l'appareil afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail ;

- chargement de l'appareil en produit actif ;
- préparation du ou des tirs en disposant successivement les paquets de fluide selon un ordre et des quantités appropriés et en les plaçant en position de tir à l'extrémité distale active de l'appareil juste avant l'orifice de sortie ;
- mise en place de l'extrémité distale active de l'appareil en position de tir ;
- réalisation d'au moins un tir d'une séquence de jets liquides.

L'appareil selon l'invention peut convenir dans le cadre d'une grande variété d'interventions médicales, chirurgicales ou de diagnostic sur tous les organes du corps d'un être vivant ou en chirurgie ex-situ.

L'appareil chirurgical selon l'invention est par exemple particulièrement approprié pour réaliser des interventions telles que la revascularisation transmyocardiale ou myocardique, car il permet la réalisation de conduits de revascularisation dans la zone ischémisée du myocarde puis l'injection dans ces conduits de substances angiogéniques par exemple du type facteur de croissance.

L'appareil selon l'invention permet d'injecter les substances les plus diverses telles que par exemple des produits thérapeutiques, des produits ayant une action liée à l'intervention en cours ou des produits de diagnostic, de contraste. Il peut s'agir de molécules chimiques classiques ou de produits issus des biotechnologies et du génie génétique.

L'invention ne se limite évidemment pas à un appareil ne pouvant injecter qu'un seul produit actif. Il est possible d'imaginer, conformément au principe de l'invention, un appareil d'injection comportant plusieurs branches de dérivation, disposées en série ou en parallèle, et permettant l'application de divers

produits actifs, en mélange ou successivement selon des caractéristiques préalablement programmées.

De même, l'appareil et le procédé précédemment décrits ne se limitent pas à des applications dans le domaine chirurgical, médical ou de diagnostic. Le procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'invention est un procédé général qui peut trouver une application dans de nombreux autres domaines tels que par exemple le bâtiment, l'agriculture, l'industrie alimentaire, les laboratoires de chimie ou de biologie, la gravure et le dessin, le tatouage, le nettoyage ou autre.

Ainsi à titre d'illustration non exhaustive, on peut par exemple imaginer d'utiliser l'appareil et/ou le procédé selon l'invention :

- dans le domaine du bâtiment par exemple pour le traitement du bois, l'injection de produits durcissant, traitant ou asséchant dans les murs et les parois ;
- en laboratoire, pour l'injection microdosée de réactifs à l'intérieur de produits de base destinés par exemple à être analysés ou à être utilisés pour la préparation de vaccins ou de médicaments ;
- dans l'industrie agroalimentaire, afin notamment d'injecter un produit de saveur, de goût, un conservateur, un colorant ou autre dans un produit alimentaire tel que de la viande ou un autre produit à chair ferme ;
- pour injecter des produits colorés tels que des encres dans la peau humaine ou animale, afin de réaliser des tatouages décoratifs ou d'identification, ou sur d'autres types de support pour effectuer un marquage, un dessin ou une gravure.

REVENDEICATIONS

1. Appareil d'injection d'un produit actif
comprenant une réserve (2) de liquide de travail mis
5 sous pression par un générateur de liquide sous
pression (3), une pièce à main (5) se terminant par
une extrémité active (8) qui comporte des moyens de
sortie d'un jet sous pression de liquide de travail et
d'un jet de produit actif, caractérisé en ce qu'il
10 comporte :

- une branche principale (4) de circuit fluidique,
reliant la réserve de liquide de travail (2) à la
pièce à main (5), dans laquelle l'écoulement est
commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne
15 d'isolement (22) ;
- une branche secondaire de dérivation (15), parallèle
à la branche principale (4) et isolée fluidiquement
de celle-ci, destinée à contenir le produit actif,
et dans laquelle l'écoulement est commandé par
20 l'état ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement
(23) ; et
- un moyen de multiplexage (24) permettant de
commander de façon indépendante l'ouverture et la
fermeture des vannes d'isolement (22, 23) selon des
25 paramètres prédéterminés.

2. Appareil selon la revendication 1
caractérisé en ce qu'il comporte un moyen de
multiplexage (24) permettant de commander de façon
indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes
30 d'isolement (22, 23) selon des paramètres prédéterminés
quelconques, préalablement choisis et enregistrés par
le chirurgien en fonction du cas particulier à traiter.

3. Appareil selon l'une quelconque des
revendications précédentes caractérisé en ce que la
35 réserve (2) de liquide de travail est une poche souple
en matière plastique contenant le liquide de travail

et en ce que le générateur (3) de liquide sous pression est une enceinte dans laquelle on enferme la réserve (2) de liquide de travail et que l'on remplit suffisamment par un gaz neutre pour le mettre sous
5 pression afin de comprimer la poche et de mettre le liquide sous pression.

4. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'extrémité active (8) est un cathéter (9).

10 5. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le cathéter (9) comporte à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, mobile entre une position sortie de travail et une position rentrée de sécurité à
15 l'intérieur du cathéter.

6. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le cathéter (9) comporte à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, mobile du type à aiguille
20 rétractable.

7. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il comporte un système d'aspiration (13) relié à une source de vide (14).

25 8. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'un clapet anti-retour (21) est disposé à la sortie de la branche principale (4).

9. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la
30 branche secondaire de dérivation (15) est isolée de la branche principale (4) au moyen de deux clapets anti-retours (19, 20) montés aux deux extrémités de la tubulure de dérivation.

35 10 Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 ou 8 ou 9 caractérisé en

ce que les vannes d'isolement (22) et (23) sont montées à proximité immédiate respectivement des clapets anti-retour (21) et (20).

5 11. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que les clapets anti-retour (20) et (21) sont intégrés aux vannes d'isolement respectivement (23) et (22).

10 12. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la branche secondaire de dérivation (15) est reliée à une réserve de produit actif (16) par un moyen de mise en communication (17).

15 13. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le moyen de mise en communication (17) est une vanne de charge (18) à deux ou trois voies.

20 14. Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que la branche de dérivation (15) comporte une portion de tubulure (30) servant de réserve calibrée pour une dose précise de produit actif.

25 15. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la branche secondaire de dérivation (15) comporte une portion de tubulure ou restriction (33) de diamètre intérieur réduit, servant à casser la pression du liquide qui la traverse.

30 16. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que la portion de tubulure ou restriction (33) de diamètre intérieur réduit est située à l'entrée de la branche secondaire de dérivation (15) avant le clapet anti-retour (19).

35 17. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'au moins une des vannes (22, 23) des deux branches du circuit comprend un galet à profil de came qui en

position fermée écrase la tubulure par l'extérieur.

18. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que tous les éléments du circuit fluide susceptibles d'être
5 contaminés, sont des éléments stériles jetables, à usage unique.

19. Procédé d'injection au moyen d'un appareil d'injection selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on
10 creuse un canal d'injection par le tir d'un jet de liquide de travail sous pression, puis dans une étape suivante on injecte le produit actif dans ce canal d'injection.

20. Procédé de génération d'une séquence de
15 jets liquides, au moyen d'un appareil comprenant une réserve (2) de liquide de travail mis sous pression par un générateur de liquide sous pression (3), une pièce à main (5) se terminant par une extrémité active (8) qui comporte des moyens de sortie d'un jet sous
20 pression de liquide de travail et d'un jet d'un produit actif, une branche principale (4) de circuit fluide, reliant la réserve de liquide de travail (2) à la pièce à main (5), dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne
25 d'isolement (22), une branche secondaire de dérivation (15), parallèle à la branche principale (4) et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir un produit actif et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne
30 d'isolement (23), et un moyen de multiplexage (24) permettant de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes d'isolement (22, 23) selon des paramètres prédéterminés, caractérisé en ce que l'on génère une séquence
35 comprenant au moins une impulsion de liquide de travail sous pression, suivie d'une impulsion

microdosée de produit actif.

21. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication précédente caractérisé en ce que l'on ouvre la vanne (22) de la
5 branche principale (4) du circuit afin de générer une impulsion formée d'une quantité appropriée de liquide de travail sous pression, puis dans une phase ultérieure on ouvre la vanne (23) de la branche de dérivation (15) afin de générer une impulsion formée
10 de la quantité souhaitée du produit actif.

22. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication 20 ou 21 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est générée avec une pression correspondant sensiblement à
15 celle de l'impulsion de liquide de travail.

23. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication 20 ou 21 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est générée avec une pression inférieure à celle du
20 liquide de travail et de préférence à basse pression.

24. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 23 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est suivie d'une nouvelle
25 impulsion du liquide de travail sous pression.

25. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 24 caractérisé en ce que les quantités de liquide formant les impulsions de liquide
30 de travail et de produit actif sont précisément établies en fixant les temps d'ouverture de chacune des vannes (22, 23).

26. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication précédente caractérisé en ce que les temps d'ouverture des vannes
35 (22, 23) varient en fonction de la viscosité des

liquides.

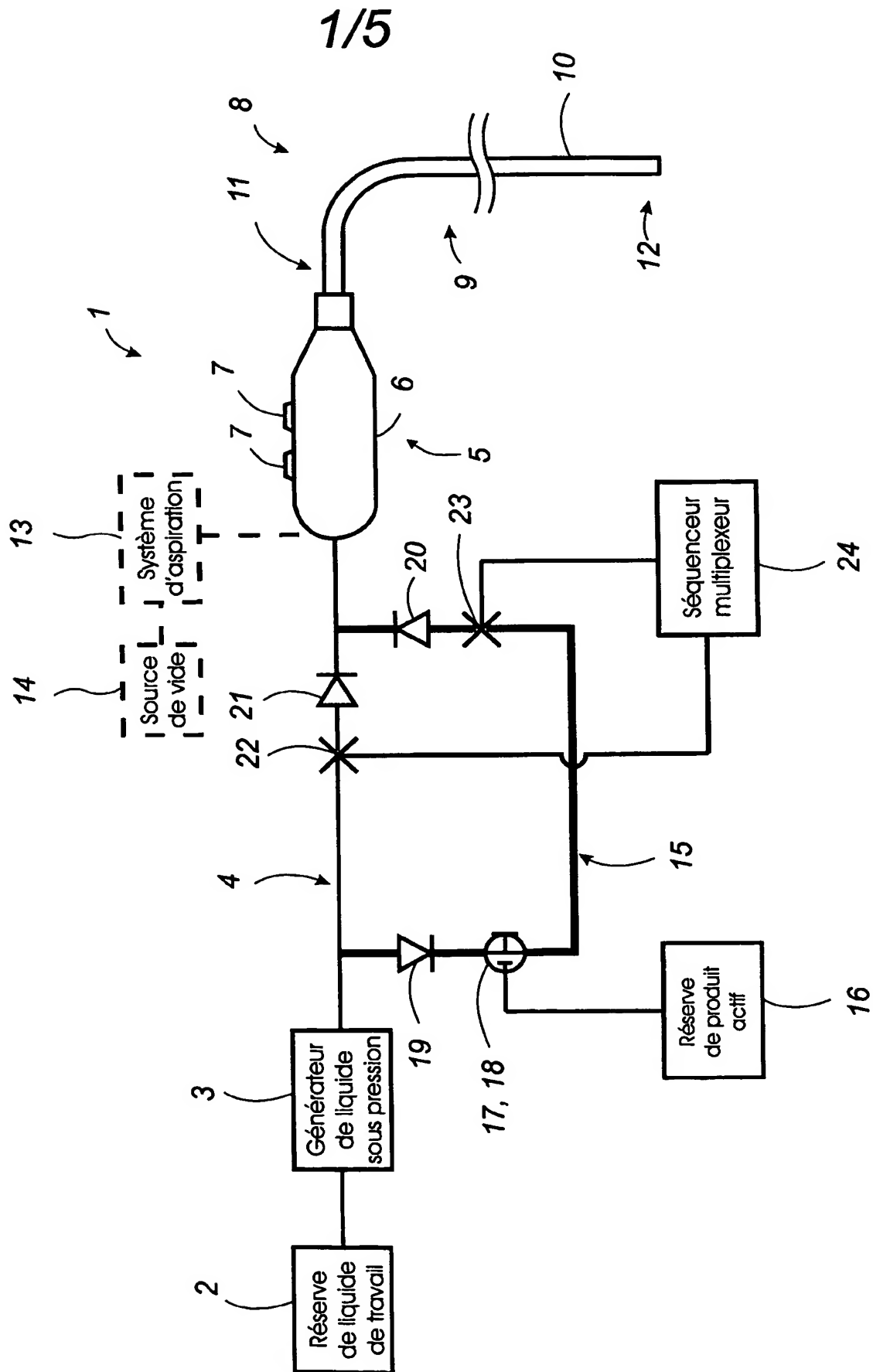
27. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides, au moyen d'un appareil comprenant une réserve (2) de liquide de travail mis sous pression par un générateur de liquide sous pression (3), une pièce à main (5) se terminant par une extrémité active (8) qui comporte des moyens de sortie d'un jet sous pression de liquide de travail et d'un jet d'un produit actif, une branche principale (4) de circuit
5
10
15
20
25
fluidique, reliant la réserve de liquide de travail (2) à la pièce à main (5), dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement (22), une branche secondaire de dérivation (15), parallèle à la branche principale (4) et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir un produit actif et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement (23), et un moyen de multiplexage (24) permettant de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes d'isolement (22, 23) selon des paramètres prédéterminés, caractérisé en ce que l'on ouvre simultanément les deux vannes (22, 23) des deux branches (4, 15) du circuit afin de générer un jet constitué d'un mélange du produit actif et de liquide de travail dont les proportions sont précisément fixées par un réglage du temps d'ouverture de chacune des vannes (22, 23).

28. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 27 caractérisé en ce que l'on
30
utilise une très petite quantité de produit actif et que l'on réalise un microdosage de celui-ci.

29. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 28 caractérisé en ce qu'il
35
comprend les étapes suivantes :

- purge de l'appareil afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail ;
- chargement de l'appareil en produit actif ;
- préparation du ou des tirs en disposant
5 successivement les paquets de fluide selon un ordre
 et des quantités appropriés et en les plaçant en
 position de tir à l'extrémité distale active de
 l'appareil juste avant l'orifice de sortie ;
- mise en place de l'extrémité distale active de
10 l'appareil en position de tir ;
- réalisation d'au moins un tir d'une séquence de jets
 liquides.

FIG.1



2/5

FIG.2

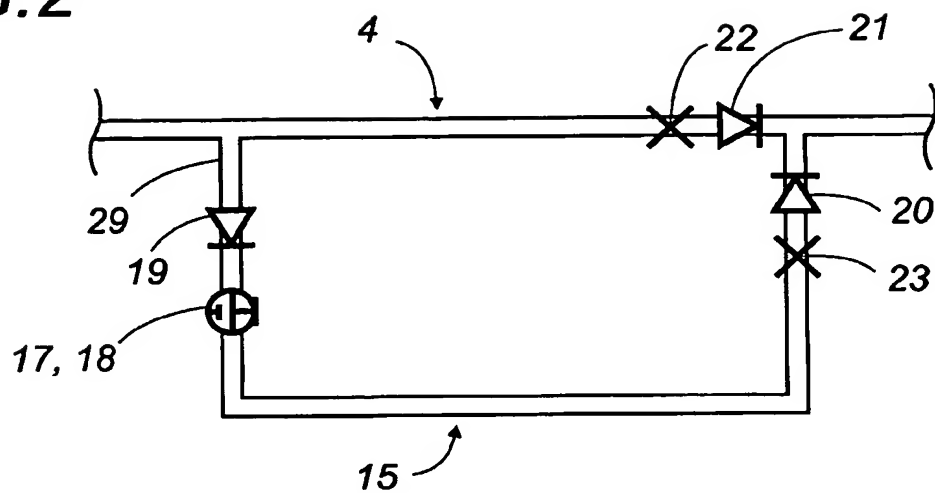


FIG.3

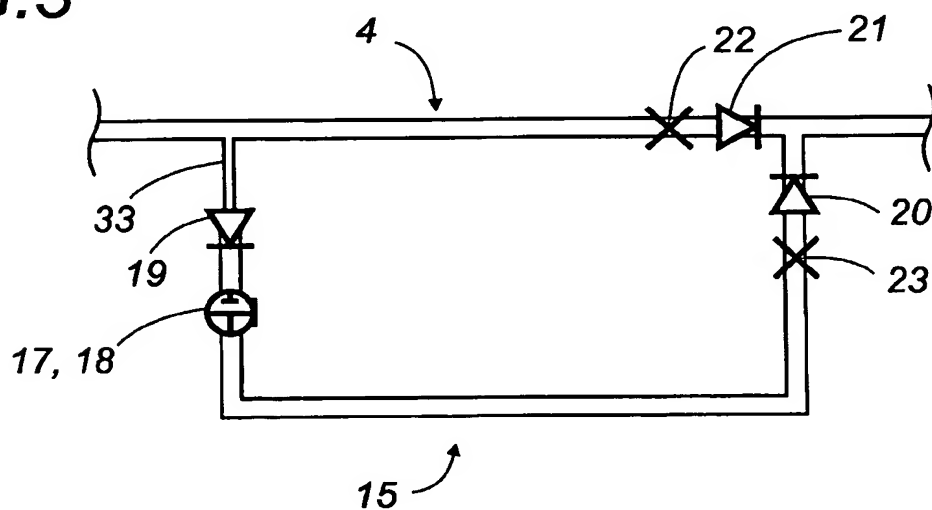
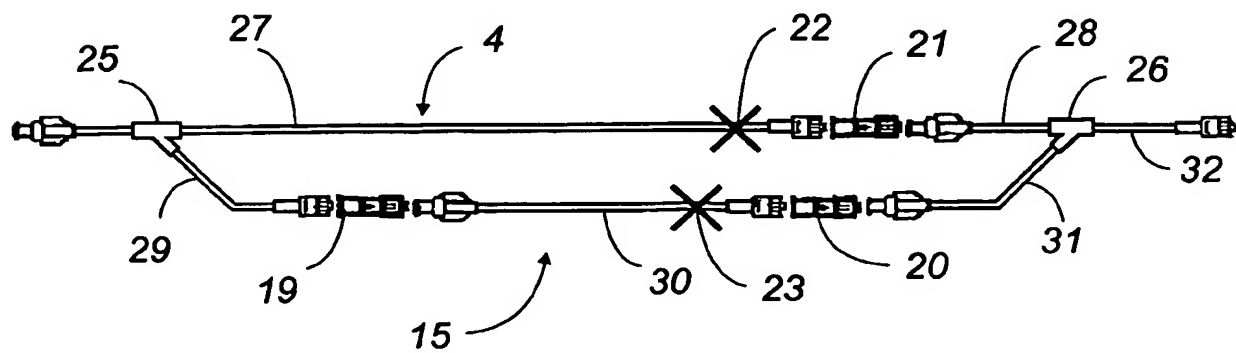
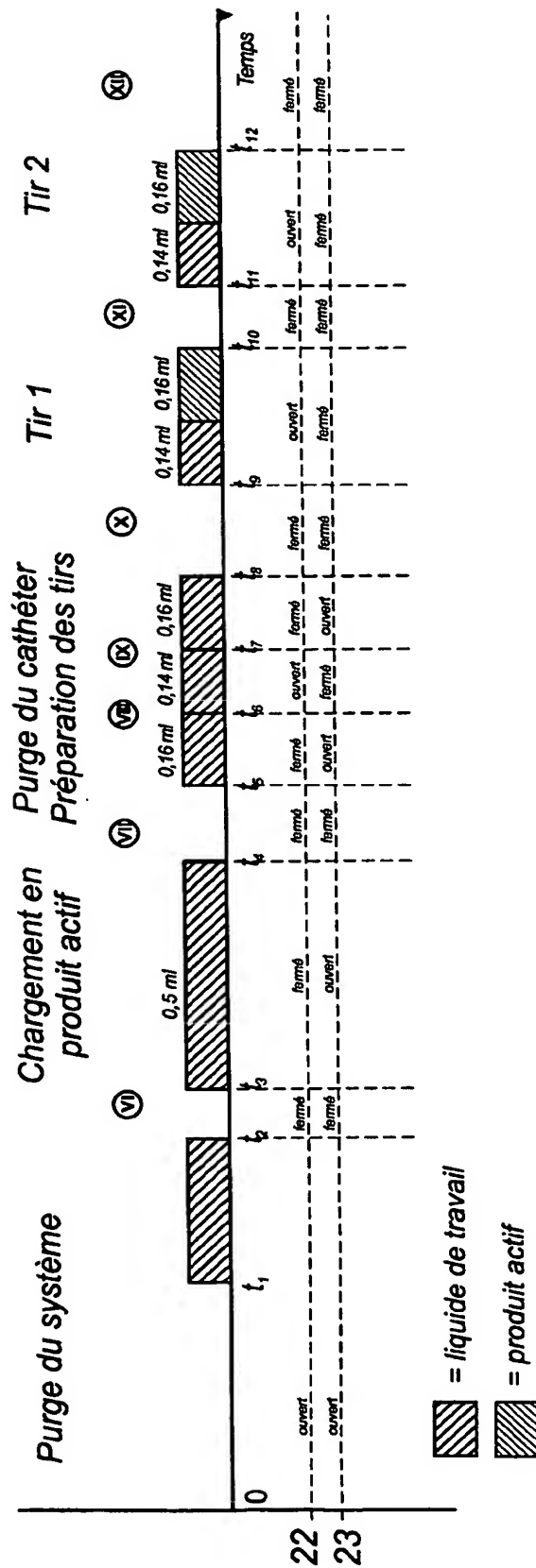


FIG.4



3/5

FIG.5



4/5

FIG.6

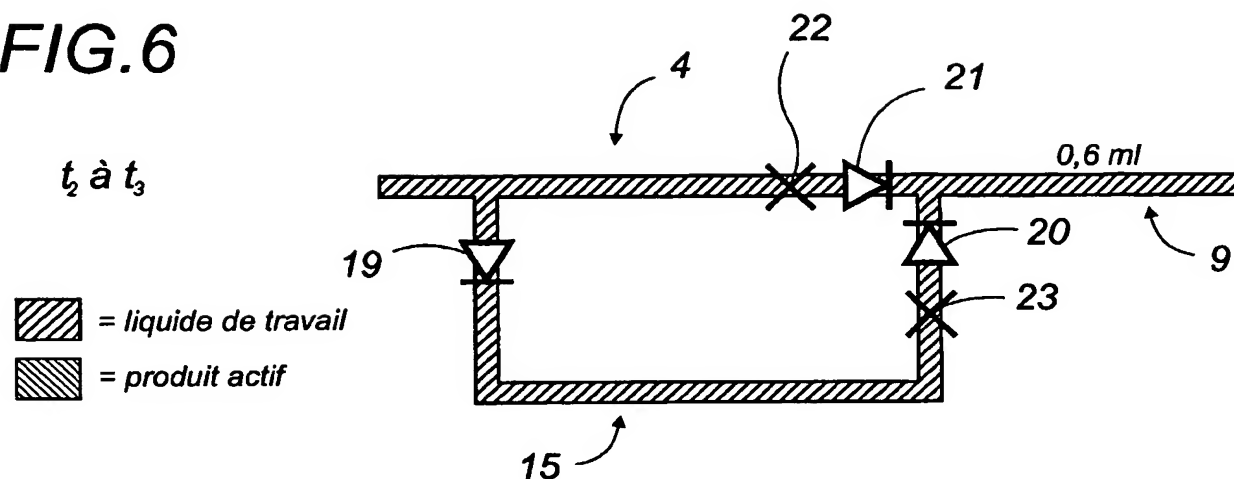


FIG.7

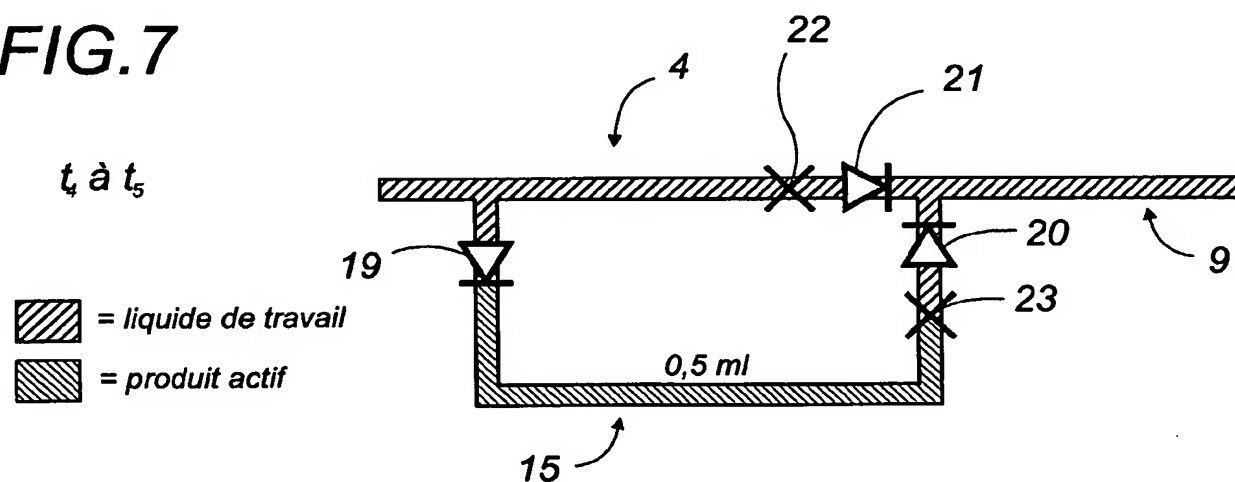
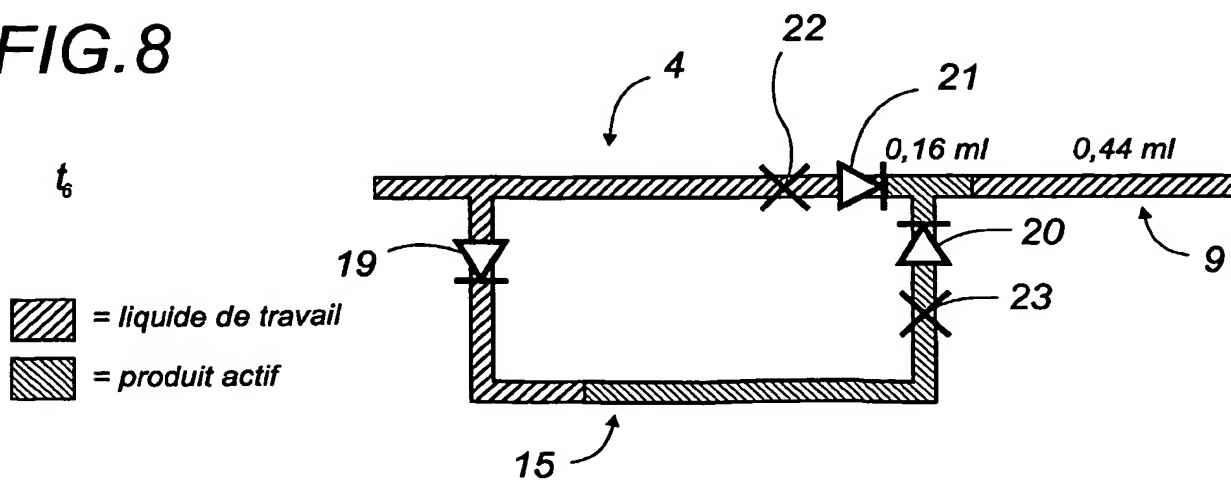




FIG.8



5/5

FIG. 9

 t_7

 = liquide de travail
 = produit actif

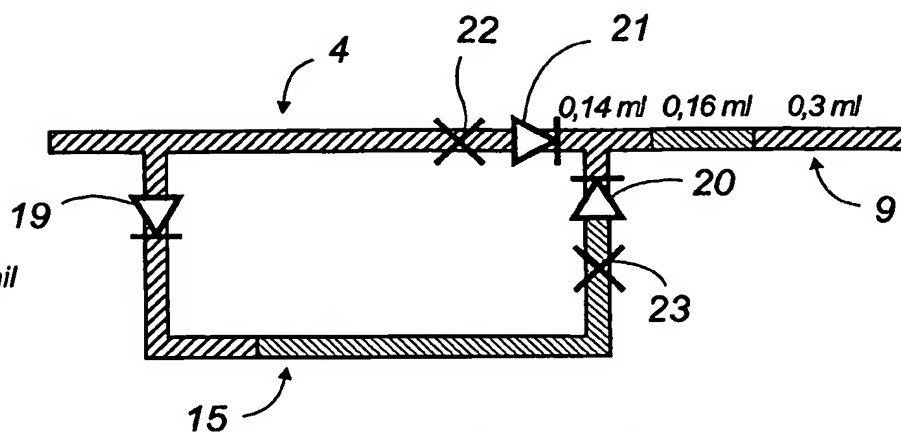




FIG. 10

 t_8 à t_9

 = liquide de travail
 = produit actif

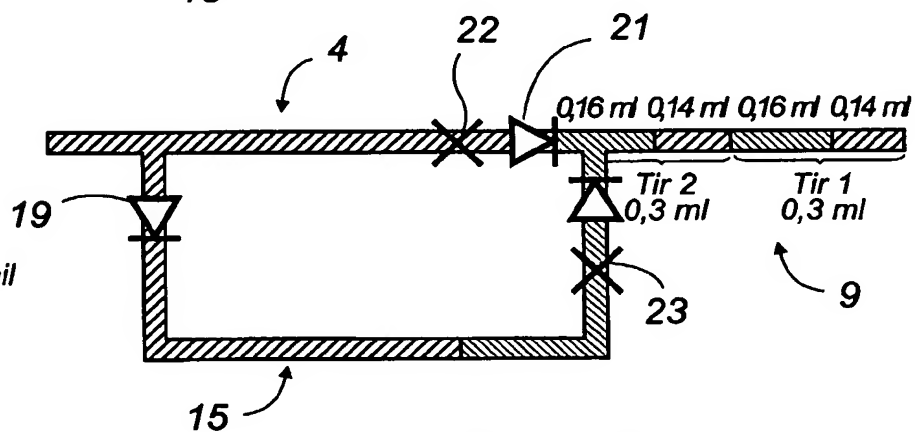




FIG. 11

 t_{10} à t_{11}

 = liquide de travail
 = produit actif

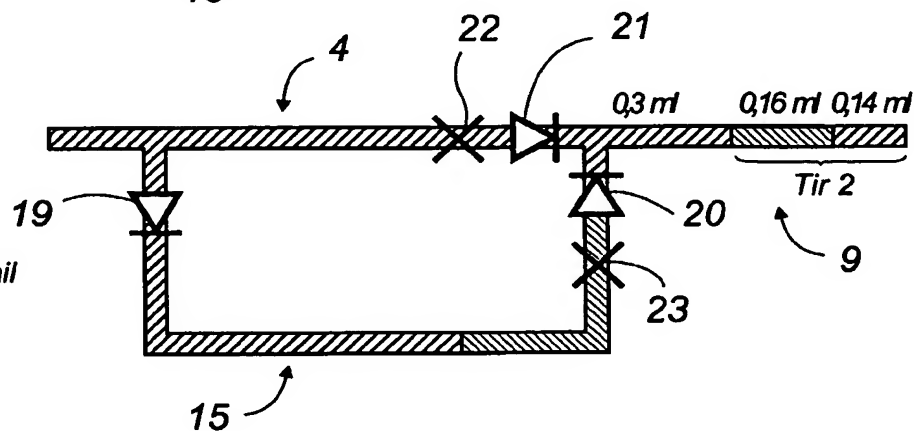


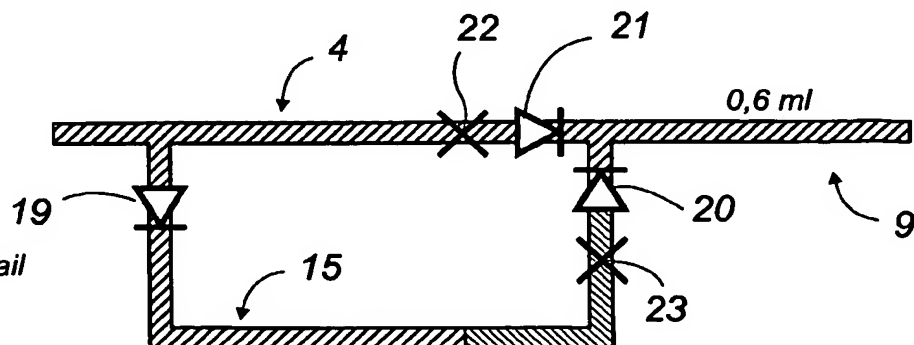


FIG. 12

 t_{12}

 = liquide de travail
 = produit actif



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat

Application No

PCT/FR

00026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B17/22 A61M5/142 A61M3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 56232 A (SAPHIR MEDICAL PRODUCTS GMBH ; GONON BERTRAND (FR)) 28 September 2000 (2000-09-28) cited in the application le document entier, et en particulier: page 9, line 5 - line 11 page 12, line 7 - line 11 page 13, line 14 - line 26 ---	1-18
A	WO 93 12825 A (ABBOTT LAB) 8 July 1993 (1993-07-08) page 4, line 5 - line 14 page 5, line 33 - page 6, line 2 figure 1 --- -/--	8-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2003

Date of mailing of the international search report

23/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lakkis, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/FR 00026

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 558 989 A (CHAPPELL ANTHONY G) 17 December 1985 (1985-12-17) column 3, line 60 -column 4, line 8; figure 2 ---	8,10
A	WO 01 41656 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 14 June 2001 (2001-06-14) page 13, line 25 - line 29 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat

Application No

PCT/FR

00026

Patent document number in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0056232	A	28-09-2000	DE 19912844 A1	28-09-2000
			AU 3438100 A	09-10-2000
			AU 3438200 A	09-10-2000
			EP 1164946 A1	02-01-2002
			EP 1164947 A1	02-01-2002
			WO 0056232 A1	28-09-2000
			WO 0056233 A1	28-09-2000
			JP 2002538929 T	19-11-2002
			JP 2002538930 T	19-11-2002
			US 6423027 B1	23-07-2002
WO 9312825	A	08-07-1993	AU 3415893 A	28-07-1993
			WO 9312825 A1	08-07-1993
			US 5496273 A	05-03-1996
US 4558989	A	17-12-1985	CA 1149672 A1	12-07-1983
			DE 3065981 D1	02-02-1984
			EP 0018649 A1	12-11-1980
			ES 8102811 A1	16-05-1981
			JP 56012084 A	05-02-1981
			ZA 8002574 A	29-04-1981
WO 0141656	A	14-06-2001	US 6344027 B1	05-02-2002
			AU 1200201 A	18-06-2001
			CA 2392559 A1	14-06-2001
			EP 1248569 A1	16-10-2002
			US 2002055729 A1	09-05-2002
			WO 0141656 A1	14-06-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deman nationale No
PCT/FR 00026

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61B17/22 A61M5/142 A61M3/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61B A61M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 56232 A (SAPHIR MEDICAL PRODUCTS GMBH ; GONON BERTRAND (FR)) 28 septembre 2000 (2000-09-28) cité dans la demande le document entier, et en particulier: page 9, ligne 5 - ligne 11 page 12, ligne 7 - ligne 11 page 13, ligne 14 - ligne 26 ---	1-18
A	WO 93 12825 A (ABBOTT LAB) 8 juillet 1993 (1993-07-08) page 4, ligne 5 - ligne 14 page 5, ligne 33 - page 6, ligne 2 figure 1 --- -/-	8-10

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 juin 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/06/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lakkis, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 0026

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 558 989 A (CHAPPELL ANTHONY G) 17 décembre 1985 (1985-12-17) colonne 3, ligne 60 - colonne 4, ligne 8; figure 2 ---	8,10
A	WO 01 41656 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 14 juin 2001 (2001-06-14) page 13, ligne 25 - ligne 29 -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'administration internationale n°
PCT/03/00026

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s 19-29 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Règle 39.1(iv) PCT – Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal
Règle 39.1(iv) PCT – Méthode de traitement chirurgical du corps humain ou animal
2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00026

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0056232	A	28-09-2000	DE 19912844 A1	28-09-2000
			AU 3438100 A	09-10-2000
			AU 3438200 A	09-10-2000
			EP 1164946 A1	02-01-2002
			EP 1164947 A1	02-01-2002
			WO 0056232 A1	28-09-2000
			WO 0056233 A1	28-09-2000
			JP 2002538929 T	19-11-2002
			JP 2002538930 T	19-11-2002
			US 6423027 B1	23-07-2002
WO 9312825	A	08-07-1993	AU 3415893 A	28-07-1993
			WO 9312825 A1	08-07-1993
			US 5496273 A	05-03-1996
US 4558989	A	17-12-1985	CA 1149672 A1	12-07-1983
			DE 3065981 D1	02-02-1984
			EP 0018649 A1	12-11-1980
			ES 8102811 A1	16-05-1981
			JP 56012084 A	05-02-1981
			ZA 8002574 A	29-04-1981
WO 0141656	A	14-06-2001	US 6344027 B1	05-02-2002
			AU 1200201 A	18-06-2001
			CA 2392559 A1	14-06-2001
			EP 1248569 A1	16-10-2002
			US 2002055729 A1	09-05-2002
			WO 0141656 A1	14-06-2001